

学位論文内容要旨

北里大学大学院 薬学研究科 臨床医学（医薬開発学）

氏名：小原 教仁

【題目】

Study characteristics affecting clinical trial quality: investigation using subjects excluded from the efficacy analysis or those deviating from the protocol as indicators

（有効性解析除外例およびプロトコル逸脱例を指標とした臨床試験の品質に影響を及ぼす特徴に関する研究）

【背景・目的】

昨今、GCP やプロトコルに従った臨床試験の実施、すなわち臨床試験の品質確保に向けた取り組みとして、リスクに基づく事前の取り組み（Risk Based Approach）および発生した問題に対する是正措置と再発防止策（Corrective Action、Preventive Action）からなる Quality Management System の考え方が導入されている。このうち Risk Based Approach では、事前のリスクの同定、評価が重要とされている。実際に臨床試験のモニタリング活動では、当該臨床試験において発生する可能性の高い、あるいは試験に及ぼす影響が大きいと思われる特定の GCP 逸脱やプロトコル逸脱の発生を品質リスクとして事前に特定し、そのリスク軽減に焦点をあてた Risk Based Monitoring（RBM）が実行されている。

先行研究では、医学誌に掲載された 80 の臨床試験結果から試験の特徴と 5 つに分類したプロトコル逸脱事例との関連性を検討し、情報量が少なく評価は十分ではなかったが、試験期間が長いほど「被験者の試験への組み入れ」に関する逸脱が増えることが示唆された。この研究を参考に、過去に実施された臨床試験の結果を用いて臨床試験の特徴とプロトコル逸脱の関連性を調査することで、臨床試験の特徴に応じた留意すべきプロトコル逸脱の推測が可能となるのではないかと考えた。

本研究では、日本における新薬承認申請に用いられた臨床試験成績の公開資料およびファイザー株式会社社内資料を用いて過去に実施された臨床試験の特徴と有効性解析除外あるいはプロトコル逸脱との関連性を分析し、臨床試験の品質に影響を及ぼしやすい試験の特徴を事前に推測するための検討を行った。

【方法】

1. 新薬承認申請に用いられた臨床試験成績の公開資料に基づく研究

日本において 2014 年度および 2015 年度に承認された各々 119 および 115 の新薬を研究対象とし、承認審査において有効性の評価対象となった患者対象の臨床試験のうち、申請資料概要中に PPS（Per Protocol Set：プロトコル適合集団）解析からの除外理由が記載されていた 102 試験を対象に検討を行った。これらの臨床試験から、試験毎に解析除外の理由とその症例数、試験の特徴として試験のフェーズ、試験デザイン（単群試験、無作為化比較試験）、試験の実施地域（国内試験、国際共同試験）、投与経路（経口剤、注射剤、吸入剤、外用剤）、対象疾患（ATC 分類）、試験開始年、実施施設数、症例数および投与期間の情報を収集した。なお、申請資料概要からはプロトコル逸脱例の情報を入手できなかったことから、有効性評価における PPS 解析除外例の情報をを用いた。PPS 解析除外例は軽度のプロトコル逸脱例は含まれていないが、FAS（Full Analysis Set：最大の解析対象集団）からの解析除外例よりも多くのプロトコル逸脱情報が得られることから、この情報を用いた（図 1）。

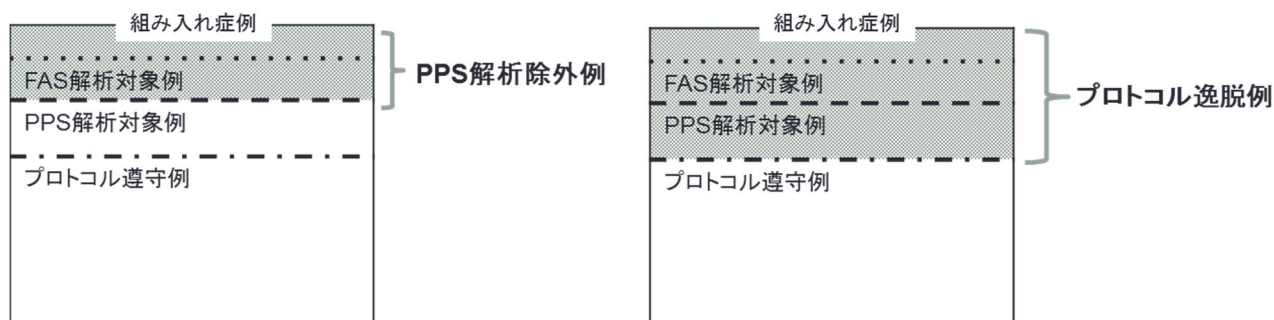


図1. 有効性解析除外例とプロトコル逸脱例のイメージ

抽出した解析除外については、その原因となったプロトコル逸脱の内容を「被験者の選択基準に関する逸脱」、「治験薬に関する逸脱」、「併用療法に関する逸脱」、「手順・方法に関する逸脱」、同意取得に関する逸脱などの「その他不適切事例」に分類して各々の除外率を算出した。除外率は、解析除外となった逸脱件数の合計を症例数で除して算出した。

統計学的な解析として、試験の特徴である試験のフェーズ、試験デザイン、実施地域、投与経路、ATC分類、投与期間、施設数、症例数、開始年について、解析除外となった全逸脱および5つに分類したプロトコル逸脱の除外率に対する関連性を単変量回帰分析で検討した。また、上述の各除外率を応答変数とし、各試験の特徴を説明変数の候補として赤池情報量基準（AIC）に基づくステップワイズ法による多変量回帰分析を行った。

2. 過去に実施された臨床試験に関する社内資料に基づく研究

日本において2007年度から2016年度に承認されたファイザー株式会社の61の新薬を調査の対象とした。承認審査において有効性の評価対象となった患者対象の臨床試験のうち、臨床試験の総括報告書に解析除外の理由が記載されていた84試験、プロトコル逸脱の情報が得られた105試験を対象に検討を行った。これらの試験について、1.の検討と同様の情報を抽出し、解析除外例（2.1）、プロトコル逸脱例（2.2）については逸脱件数の合計を症例数で除して逸脱率として、同様の検討を行った。また、解析除外およびプロトコル逸脱の両方の情報が得られた52試験を対象として、同一試験での解析除外例とプロトコル逸脱例の特徴について比較検討を行った（2.3）。

【結果】

1. 新薬承認申請に用いられた臨床試験成績の公開資料に基づく研究

102試験全体の除外率の中央値は8.3%であった。解析除外率の中央値が15%以上であった試験の特徴は、吸入剤、全身用抗感染薬、呼吸器系、皮膚科用薬、2005年以前、2006-2010年に開始された試験であった。なお、吸入剤と呼吸器系に分類された試験は同一の試験であった。解析除外率の中央値が高かった逸脱の分類は、治験薬に関する逸脱、次いで手順・方法に関する逸脱であった。

多変量回帰分析では、解析除外例の全逸脱、被験者の選択基準に関する逸脱、治験薬に関する逸脱では吸入剤、併用療法に関する逸脱では単群試験、手順・方法に関する逸脱では皮膚科用薬、呼吸器系、その他不適切事例では無作為化比較試験、366日以上投与期間の試験、施設数の多い試験で高い除外率となることが示唆された。

2. 過去に実施された臨床試験に関する社内資料に基づく研究

2.1 解析除外例での検討

84 試験全体の除外率の中央値は 8.1%であった。多変量回帰分析の結果を表 1 に示す。

2.2 プロトコル逸脱例での検討

105 試験全体の逸脱率の中央値は、27.8%であった。多変量回帰分析の結果を表 2 に示す。

表 1. 解析除外例の多変量回帰分析結果

逸脱分類	選択された説明変数	高い除外率が示唆された試験の特徴
全逸脱	試験デザイン	単群試験
被験者の選択基準の逸脱	開始年	2001年以降の試験
治験薬の逸脱	試験デザイン ATC分類 投与期間	単群試験 N 神経系の試験 183日未満の試験
併用療法の逸脱	投与期間 開始年	1-31日の試験 2000年以前の試験
不適切事例	投与経路 投与期間	外用剤の試験 366日以上試験

表 2. プロトコル逸脱例の多変量回帰分析結果

逸脱分類	選択された説明変数	高い逸脱率が示唆された試験の特徴
全逸脱	ATC分類	L 抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬の試験
被験者の選択基準の逸脱	実施地域 開始年	国際共同試験 2000年以前に開始された試験
治験薬の逸脱	ATC分類	L 抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬の試験
併用療法の逸脱	開始年	2000年以前に開始された試験
試験の手順・方法の逸脱	ATC分類	L 抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬の試験
不適切事例	試験デザイン 実施地域	無作為化比較試験 国際共同試験

2.3 同一試験での解析除外例とプロトコル逸脱例の特徴の検討

52 試験全体の解析除外率と逸脱率の中央値は、各々 11.5%、29.9%であった。解析除外率の中央値と逸脱率の中央値の比較では、全体、フェーズ、試験デザイン、実施地域、投与経路では、解析除外率はそれぞれの逸脱率の約 30~40%であった。ATC 分類では、全身用抗感染薬の解析除外率の割合は逸脱率の 59.2%と逸脱率に対する解析除外率の割合が高く、一方、抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬では 18.2%と低かった。除外率、逸脱率の中央値が高かった逸脱の分類は、ともに被験者の選択基準に関する逸脱、手順・方法に関する逸脱であった。

多変量回帰分析では、被験者の選択基準に関する逸脱ではフェーズ 3、治験薬に関する逸脱では単群試験、併用療法に関する逸脱では 2000 年以前に開始された試験で解析除外率、逸脱率ともに高くなることが示唆された。

【考察】

公開資料に基づく研究では、多変量回帰分析において主に吸入剤の試験で解析除外例における全逸脱、被験者の選択基準の逸脱、治験薬の逸脱が、皮膚科用薬、呼吸器系の試験で手順・方法の逸脱が高い除外率となることが示唆された。また、長期間投与、施設数の多い試験において不適切事例が高い除外率となることが示唆された。この結果から、特に吸入剤の試験では、プロトコルの遵守について、他の領域の試験よりも注意深いモニタリング計画および実施が必要であると考えられた。治験依頼者は、逸脱を予防するために試験開始前に被験者の選択基準を明確に設定し、医療機関側が被験者の選択基準を正しく理解できるための説明、医療機関を通じた被験者への用法・用量の遵守に関する指導の徹底、服薬の遵守状況をモニタリング時の重点項目に設定するなどの対応を考慮すべきである。また、皮膚科用薬、呼吸器系の試験では、手順・方法の逸脱を防ぐために医療機関への検査・評価日の日程遵守の要請、検査項目および手順の徹底、医療機関を通じた被験者への来院日の指導の徹底などの対応を考慮すべきであると考えられた。

ファイザー株式会社社内資料を用いた解析除外例での検討では、対象とした 84 試験全体の除外率の中央値は 8.1%であり、公開資料に基づく研究での除外率の中央値 8.3%と類似していた。多変量回帰分析の結果、高い除外率となることが示唆された試験の特徴に公開情報の検討で得られた結果と類似した項目はなかった。その理由としては、対象となる試験の特徴において、公開情報で除外率が高くなる特徴として特定された吸入剤、皮膚科用薬、呼吸器系の試験が含まれていないなど、特に ATC 分類の分布が

異なっていたことが考えられた。多変量回帰分析の結果からは、全逸脱の除外率において単群試験で無作為化比較試験よりも高い除外率が示唆された。これは、単群試験であってもプロトコルに従って実施することを注意喚起していくべきであることを示唆している。被験者の選択基準の逸脱においては、2001年以降に開始された試験で増加していることから、以前よりも被験者の選択基準の取り扱いがより厳格になっていることが考えられた。治験薬の逸脱では、神経系で高い除外率が示唆されたことから、神経系の試験実施に際して患者の服薬コンプライアンスの向上のための取り組みがより必要であると考えられた。併用療法に関する逸脱で治験薬の投与期間が1-31日の試験で除外が多く認められたのは、投与期間が短いことが当該試験の薬効評価に及ぼす影響が高いことに起因していると考えられ、投与期間の短い試験ほど併用療法への注意が必要と考えられた。プロトコル逸脱例の検討では、多変量回帰分析の結果、抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬の試験において、全逸脱、治験薬に関する逸脱、手順・方法に関する逸脱の割合が高くなることが示唆された。抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬の試験においては、試験開始時の教育、試験中のモニタリングを強化し、特に用法・用量、服薬遵守、検査や評価の手順・方法について逸脱を少なくするための取り組みが必要と考えられた。また、抗悪性腫瘍薬では患者の状態に応じてやむを得ず逸脱が生じる機会が多いことも考えられた。

同一試験による除外率と逸脱率の比較では、全般的に逸脱例のうち30～40%が解析除外例となっていた。抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬では、治験薬の用法・用量、併用療法、手順・方法の逸脱が多くみられたが、解析除外となる割合が低い結果であった。これは、抗がん剤の試験においては、プロトコル逸脱例の有効性評価の採否への影響が大きいことを示している。一方、全身用抗感染薬では、逸脱例の解析除外となる割合が高かった。これは、感染症が急性期の疾患であり、逸脱が有効性の評価へ及ぼす影響が大きいと考えられ、全身抗感染薬の試験における逸脱の予防が重要であることが考えられた。

プロトコルからの逸脱は、被験者に不利益を与える、あるいは不正確な試験結果をもたらす可能性があり、重大な逸脱は評価から除外され、被験者の協力によって得られた貴重な情報を生かさないことになる。プロトコル逸脱を発生させないために事前に対策を施し、問題点の早期発見のための方策や発見時の対応も事前に検討することが臨床試験における **Risk Based Approach** の考え方である。プロトコル実施可能性評価、モニタリング計画、責任医師の理解、被験者への説明などについて、臨床試験の特徴に応じて対応の重みづけをしていくことが重要と考える。特にモニタリング業務においては、安全性、有効性評価に重要な項目、逸脱が起りやすい項目などにリソースを集中したメリハリのある体制構築が必要となる。本検討結果で得られたプロトコル逸脱や解析除外が起りやすい条件に合致する試験では、他の試験よりも一層の逸脱予防のための手段が講じられることが重要である。

過去の臨床試験における有効性解析除外と各試験の特徴の関連性を検討し、解析除外率が他の条件と比較して高くなる組み合わせが認められた。これらの結果を参考にして、有効性解析の採否に影響するようなプロトコル逸脱が発生しやすい条件を推測し、プロトコルやモニタリング計画時における事前の注意喚起あるいは重点的な観察などのリスク軽減策に活用することにより、質の高い臨床試験の実施と被験者の安全性の確保につなげることが出来ると考える。

以上